

JP2001114679

**Title:
LOWER URINARY TRACT DISEASE MEDICINE**

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicine for lower urinary tract diseases which belong to a new class of dysuria. **SOLUTION:** This lower urinary tract disease medicine contains tamsulosin or its pharmaceutically acceptable salt as an active ingredient.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開2001-114679

(P2001-114679A)

(43)公開日 平成13年4月24日 (2001.4.24)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/18
A 6 1 P 13/02

識別記号

F I

A 6 1 K 31/18
A 6 1 P 13/02

テ-マコ-ト^{*}(参考)

4 C 2 0 6

審査請求 有 請求項の数2 O L (全7頁)

(21)出願番号 特願2000-171003(P2000-171003)

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(22)出願日 平成12年6月7日 (2000.6.7)

(72)発明者 下山 満

東京都板橋区蓮根3-17-1 山之内製薬
株式会社内

(31)優先権主張番号 特願平11-225052

(72)発明者 渡辺 繁

東京都板橋区蓮根3-17-1 山之内製薬
株式会社内

(32)優先日 平成11年8月9日 (1999.8.9)

(74)代理人 100089200

弁理士 長井 省三 (外2名)

(33)優先権主張国 日本 (JP)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 下部尿路症治療剤

(57)【要約】

【課題】 排尿障害の新たな分類である下部尿路症の治療薬の提供

【解決手段】 タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する下部尿路症治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する下部尿路症治療剤。

【請求項2】塩酸タムスロシンを含有する請求項1記載の下部尿路症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬、とりわけ下部尿路症治療剤に係るものである。

【0002】

【従来の技術】排尿機能は下部尿路と呼ばれる膀胱と尿道が関与しており、交感神経、副交感神経、体性神経（陰部神経）の3種類の神経の支配を受けている（臨床と研究, 71(5):1180, 1994年）。排尿障害の原因疾患は様々であるが、従来から①尿道の器質的閉塞と②排尿支配神経の異常に大別されていた（BRAIN NURSING, Vol. 15, N o. 1, p94-93, 1999）。

【0003】①尿道の器質的閉塞としては、前立腺肥大をはじめ、尿道狭窄、尿道結石や腫瘍などが挙げられる。器質的障害は、泌尿器科外科的手術で閉塞を取り除くことで改善することができるが、薬剤による治療の方が望ましい。前立腺肥大症に伴う排尿障害は、肥大した前立腺の圧迫による尿道狭窄（機械的閉塞）と肥大した前立腺における α_1 受容体の増加に伴う前立腺平滑筋の過剰収縮（機能的閉塞）の両方によって男性のみに排尿障害が発生する（臨床科学, 33(12):1542, 1997年）。治療薬としては、前立腺を縮小させることにより肥大した腺腫による機械的閉塞の改善を図る抗アンドロゲン剤、その他植物製剤、アミノ酸製剤、漢方薬が用いられてはいるが、増加した前立腺の α_1 受容体をブロックして尿道内圧を低下させるタムスロシン等の α アドレナリン受容体遮断薬が開発され、汎用されている。

【0004】②排尿神経支配の異常による排尿障害とは、尿道の働きをコントロールする交感神経、膀胱の働きをコントロールする副交感神経等の不調によって男女共通に生じる排尿異常であり神経因性膀胱と総称される。神経因性膀胱をきたす主な疾患としては、脳血管障害・パーキンソン病・脳腫瘍などの脳障害、脊髄損傷・二分脊椎・後続韌帯骨化症、HAM、脊髄縲留症候群など

などの脊髄障害、糖尿病・骨盤腔内手術・腰部脊柱管狭窄症などの末梢神経障害、その他多発性硬化症や脊髄小脳変性症が挙げられる（標準泌尿器科学, 第5版, 1998年発行）。治療薬としては膀胱の弛緩を図る目的で抗コリン薬、膀胱の収縮力を増強する目的でコリン作動薬、尿道内圧を低下させる目的で α 受容体遮断薬の使用が試みられている。

【0005】一方、最近、男性及び女性において下部尿路の明らかな器質的障害或いは神経学的異常のいずれにも該当しない排尿障害を③下部尿路症と称して、①尿道の器質的閉塞、②排尿支配神経の異常、に次ぐ排尿障害の新たな第三の分類が確立しつつある。原因疾患としては、排尿困難症、膀胱頸部硬化症、膀胱頸部閉塞症、尿道症候群、排尿筋一括約筋協調不全、不安定膀胱、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎、前立腺痛、Hinman症候群、ファウラー症候群、心因性排尿障害、薬剤性排尿障害、加齢による排尿障害などが考えられ、女性の排尿障害も含まれるが、十分な疾患メカニズムの解明はされておらず、治療法も未だ確立していない。

【0006】

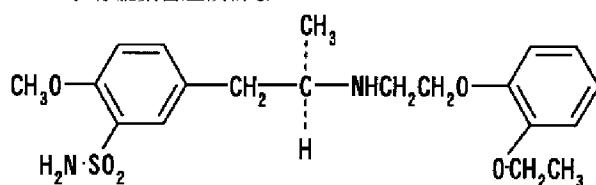
【発明が解決しようとする課題】現在のところ、この第三の排尿障害である下部尿路症の治療薬として日本及び欧米で臨床において有効性が確認された医薬品はなく、下部尿路症の治療薬の開発が待望されている。

【0007】

【課題を解決する為の手段】このような状況下、本発明者はタムスロシンまたはその塩が第三の排尿障害である下部尿路症の治療に有効であることを見い出した。即ち、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する下部尿路症治療剤に関する。タムスロシンの化学名は（R）-($-$)-5-[2-[[2-(\circ -エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミドであり、以下の構造式で表される。その製薬学的に許容される塩と共に、特開昭56-110665号において最初に開示された。

【0008】

【化1】



【0009】タムスロシン又はその塩はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を有することが知られており、とりわけその塩酸塩（塩酸タムスロシン）は尿道及び前立腺部の α_1 受容体遮断作用を有し、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させて前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する

薬剤として汎用されている。しかし、発症メカニズムの異なる下部尿路症に対する有効性を確認した報告はなかったところ、本発明者は塩酸タムスロシンが下部尿路症の治療に有効であることを臨床において初めて確認したものである。

【0010】

【発明の実施の形態】以下、本発明を更に詳細に説明する。本発明において、下部尿路症とは、男性及び女性の下部尿路の機能的閉塞に伴う排尿障害症状であって、下部尿路を支配する神経の障害によるものと尿道の器質的障害によるものは含まない概念である。図1に下部尿路症の排尿障害における分類上の位置づけを示して疾患概念を明示する。下部尿路症治療剤とは、下部尿路症を治療する薬剤、或いは、下部尿路症の症状を改善する薬剤である。

【0011】タムスロシン及びその製薬学的に許容される塩は特開昭56-110665号及び特開昭62-14952号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。タムスロシンは広範囲の無機及び有機の酸あるいは塩基との製薬学的に許容しうる酸及び塩基付加塩を形成しうる。このような塩も、本発明の一部をなす。例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。本発明において最も好ましくは、塩酸塩である。

【0012】本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固形製剤であり、具体的には錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤等である。

【0013】このような固形製剤においては、活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤、ツイーン80、トリアセチルのような可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄のような着色剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0014】本発明において最も好ましいのは持続放出型の徐放化製剤である。徐放化製剤は公知方法によって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤とすることができ

る。徐放化製剤はたとえば油脂類、ポリグリセリンの脂肪酸エステル、ヒドロキシプロピルセルロースなどを常法にしたがって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤をコーティングすることによって得られる。

【0015】特に、特開昭62-9号に開示された徐放化製剤が好ましい。即ち、個々の単位製剤が、活性化合物と単位中に重量比率で50%以上の単位形成物質の混合物に溶出抑制剤を加え造粒して得られる粒状物を、カプセルに充填してカプセル剤とするか或いは通常の方法で錠剤としたものである。単位形成物質としては結晶セルロースが好適である。溶出抑制剤としては、水不溶性高分子物質例えばアクリル酸系重合体、共重合体又はセルロース誘導体が用いられ、これらは水性懸濁液、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。例えば、市販品としてオイドラギットL30D-55 (メタアクリル酸コポリマーLD)、オイドラギットE30D (アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーEマルジョン)、アクアコートECD-30 (エチルセルロース水性懸濁液) 等があり、これらは溶出抑制剤としてそのまま或いは必要に応じて水で希釈して使用できる。

【0016】タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。塩酸タムスロシンでは、通常経口投与の場合成人1人当たり有効成分約0.1乃至0.8mg/日、最も好ましくは0.2乃至0.4mg/日であり、これを1日1回食後に経口投与される。尚、本発明の薬剤は単独での投与において充分有効であるが、コリン作動薬、抗コリン薬、その他の中枢神経系薬と一緒にまたは時間をおいて併用することができる。

【0017】

【発明の実施の形態】

【実施例】以下に実施例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

実施例1

塩酸タムスロシン5gと結晶セルロース470gとを充分混合し、これにオイドラギットL30D-55 83.3g (固形成分として25g) に水を加えて500gとしたものを加え、高速攪拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1~1.5mmであり、大部分は0.2~1.0mmであった。得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た (1カプセル中塩酸タムスロシン0.2mg含有)。

【0018】実施例2~6

実施例1と同様にして表1の処方により製造した粒子をカプセル剤にした。

【表1】

実施例番号	塩酸タムスロシン (g)	結晶セルロース (g)	オイドラギットL30D-55 (g) (固形分)
2	5	445	166.6 (50)
3	5	395	333.3 (100)
4	5	482.5	41.7 (12.5)
5	2.5	472.5	83.3 (25)
6	1.25	473.75	83.3 (25)

【0019】実施例7

塩酸タムスロシン 5 g、結晶セルロース 420 g 及びステアリン酸マグネシウム 50 gを充分混合し、これにオイドラギットL30D-55 83.3 g (固形分として25 g) に水を加えて500 gとしたものを加えて、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1~1.5 mmであり、大部分は0.2~1.0 mmであった。得られた粒子に

タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た。(1カプセル中塩酸タムスロシン0.2 mg含有)。

【0020】実施例8~10

実施例7と同様にして表2の処方により製造した粒子をカプセル剤に製造した。

【表2】

実施例番号	塩酸タムスロシン (g)	結晶セルロース (g)	ステアリン酸マグネシウム (g)	オイドラギットL30D-55 (g) (固形分)
8	5	460	10	83.3 (25)
9	5	445	25	83.3 (25)
10	2.5	462.5	10	83.3 (25)

【0021】実施例11

硬化ヒマシ油80 gを溶融し、これに塩酸タムスロシン 1.0 gと低置換度ヒドロキシピロピルセルロース30 gとを分散させ、これをスプレーコンジーリングにより粉粒化する。得られた粉粒物60 gと結晶セルロース44.0 gとを充分混合し、これに水500 gを加え、遠心流動造粒機で造粒した。得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合してカプセルに充填してカプセル剤を得た。

【0022】試験例1 下部尿路症患者に対する臨床試験(4週試験)

下部尿路症患者を対象にして、以下の条件で臨床試験を行った。(参考:「排尿障害臨床試験ガイドライン」医学図書出版の第一部前立腺肥大症の評価指標)

対象:下部尿路症、即ち、下部尿路に明らかな器質的あるいは神経学的異常を伴わない排尿障害と診断された患者4名(男性3名、女性1名)

試験薬剤と投与方法:塩酸タムスロシン0.2 mgを含有するカプセル剤を1日1回1カプセルを朝食後に経口投与した。

試験期間:4週間(28日)

観察項目:以下の項目について、投与前・投与後に評価・測定した。

【0023】(1) 自覚症状トータルスコア

以下の事項について患者に問診を行い、トータルスコアを得た。

①残尿感

「排尿後に尿がまだ残っている感じがありますか?」

0:残尿感はない、1:残尿感はあまりない、2:ときどき残尿感がある、3:2回に1回ぐらい残尿感があ

る、4:しばしば残尿感がある、5:いつも残尿感がある

②2時間以内の排尿

「排尿後2時間以内にもう一度行かねばならないことがありますか?」

0:ない、1:あまりない、2:ときどきある、3:2回に1回ぐらいある、4:しばしばある、5:いつもある

③尿線の途絶

「排尿中に尿が途切れことがありますか?」

0:途切ることはない、1:途切ることはあまりない、2:ときどき途切ることがある、3:2回に1回ぐらいは途切れる、4:しばしば途切れる、5:いつも途切れる

④尿意切迫感

「排尿をがまんするのがつらいことがありますか?」

0:ない、1:あまりない、2:ときどきある、3:2回に1回ぐらいある、4:しばしばある、5:いつもある

⑤尿線の勢い

「尿の勢いが弱いことがありますか?」

0:残尿感はない、1:残尿感はあまりない、2:ときどき残尿感がある、3:2回に1回ぐらい残尿感がある、4:しばしば残尿感がある、5:いつも残尿感がある

⑥排尿時のいきみ

「排尿時にいきむ必要がありますか?」

0:いきみはない、1:いきむことはあまりない、2:ときどき息むことがある、3:2回に1回ぐらいいきみが必要である、4:しばしばいきみが必要である、

5：いつもいきみが必要である

⑦夜間排尿回数

「夜、床に就いてから朝起きるまでの間に何回排尿に起きましたか？」

0：0回、1：1回、2：2回、3：3回、4：4回、

5：5回以上

【0024】試験前後の観察項目の結果を表3に示す。

【表3】

性別	年齢 (歳)	自覚症状トータルスコア		
		投与前	投与後	変化率(%)
女性	54	15	11	-26.7
男性	69	26	9	-65.4
男性	62	25	13	-48.0
男性	47	26	20	-23.1
平均	58.0	23.0	13.3	-40.8

*) 変化率(%) = [(投与後の自覚症状トータルスコア) - (投与前の自覚症状トータルスコア)] ÷ (投与前の自覚症状トータルスコア) × 100

【0025】(2) QOLインデックス

生活の質(QOL)の指標は、排尿障害に関する総合診断として「現在の排尿状態が今後続くとしたらどう感じますか?」と患者に問い合わせ、0：大変満足、1：満足、2：大体満足、3：満足、不満足のどちらでもない、4：不満気味、5：不満、6：大変不満のいずれかの評価を得た。その結果、投与前の患者4名の平均値4.8に対して投与後は平均値3.8であり、平均でQOLインデックス1ポイントの改善が見られた。

【0026】以上の結果から、塩酸タムスロシンは下部尿路症の患者の(1)自覚症状トータルスコア及び(2)QOLインデックスの改善を示し、下部尿路症の治療剤として有効であることが確認された。

【0027】試験例2 下部尿路症患者に対する臨床試験

副作用	4週時の自覚症状トータルスコア変化率	4週以降の用量
あり	不問	0.2mg/日
なし	自覚症状トータルスコア変化率 $\leq -25.0\%$ 自覚症状トータルスコア変化率 $\geq -24.9\%$	0.4mg/日

試験期間：12週間(84日)但し、男性8名は4週間(28日)とする。

【0028】観察項目：

(1) 自覚症状トータルスコア

試験例1と同様に投与前後の以下の①～⑦のトータルスコアを得た。

①残尿感、②2時間以内の排尿、③尿線の途絶、④尿意切迫感、⑤尿線の勢い、⑥排尿時のいきみ、⑦夜間排尿回数

(2) QOLインデックス

験(12週試験)

下部尿路症を対象にして、以下の条件で臨床試験を行った。

対象：下部尿路症患者、即ち、下部尿路に明らかな器質的あるいは神経学的異常を伴わない排尿障害と診断された患者18名(男性15名、女性3名、年齢57.2±14.2歳)

治験薬剤と投与方法：4週迄は塩酸タムスロシン0.2mgを含有するカプセル剤を1日1回1カプセルを朝食後に経口投与した。4週時に下記の表4を参考にして4週以降の用量を設定し、その用量を1日1回、朝食後に経口投与した。

【表4】

生活の質(QOL)の指標は、排尿障害に関する総合診断として「現在の排尿状態が今後続くとしたらどう感じますか?」と患者に問い合わせ、0：大変満足、1：満足、2：大体満足、3：満足、不満足のどちらでもない、4：不満気味、5：不満、6：大変不満のいずれかの評価を得た。

(3) 機能検査

①最大尿流率、②平均尿流率

【0029】試験後の観察項目の変化を表5に示す。

【表5】

観察項目		4週投与後	12週投与後
自覚症状トータルスコア変化率	男性	-43.0±26.5% (n=15)	-47.7±35.6% (n=7)
	女性	-30.5±16.9% (n=3)	-37.4±26.8% (n=3)
	全症例	-40.9±25.2% (n=18)	-44.6±32.1% (n=10)
QOLインデックス変化量	男性	-1.6±1.8 (n=15)	-2.9±1.9 (n=7)
	女性	-1.3±1.2 (n=3)	-3.0±1.7 (n=3)
	全症例	-1.6±1.7 (n=18)	-2.9±1.7 (n=10)
最大尿流率変化量	男性	+2.9±7.4ml/s (n=15)	+7.8±4.3ml/s (n=7)
	女性	+3.8±1.9ml/s (n=3)	+6.2±6.0ml/s (n=3)
	全症例	+3.1±6.7ml/s (n=18)	+7.3±4.6ml/s (n=10)
平均尿流率変化量	男性	+1.9±3.6ml/s (n=15)	+4.6±2.2ml/s (n=7)
	女性	+2.2±1.8ml/s (n=3)	+2.1±2.8ml/s (n=3)
	全症例	+2.0±3.3ml/s (n=18)	+3.8±2.5ml/s (n=10)

【0030】本試験の12週投与後の結果は、「排尿障害臨床試験ガイドライン」によれば、全般治療効果の「有効」以上の有効率は、70.0%と判定される。以上の結果から、塩酸タムスロシンは下部尿路症の患者の（1）自覚症状トータルスコア、（2）QOLインデックス及び（3）機能検査の改善を示し、下部尿路症の治療剤として有効であることが確認された。

【0031】

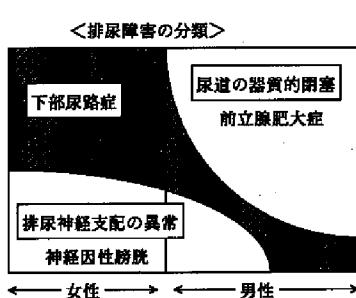
【発明の効果】本発明によれば、臨床において有効な優れた下部尿路症治療剤を提供できる。

【0032】

【図面の簡単な説明】

【図1】下部尿路症の疾患概念の模式図を示す。

【図1】



【手続補正書】

【提出日】平成12年12月26日(2000.12.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、下部尿路の機能的閉塞に伴う排尿障害であって、下部尿路に明らかな器質的障害或いは神経学的異常を伴わない排尿障害の治療剤。

【請求項2】塩酸タムスロシンを含有する請求項1記載の排尿障害の治療剤。

フロントページの続き

(72)発明者 古館 直典 Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 JA13 KA01 MA01
東京都板橋区蓮根3-17-1 山之内製薬
株式会社内 MA04 MA57 MA72 ZA81 ZA83